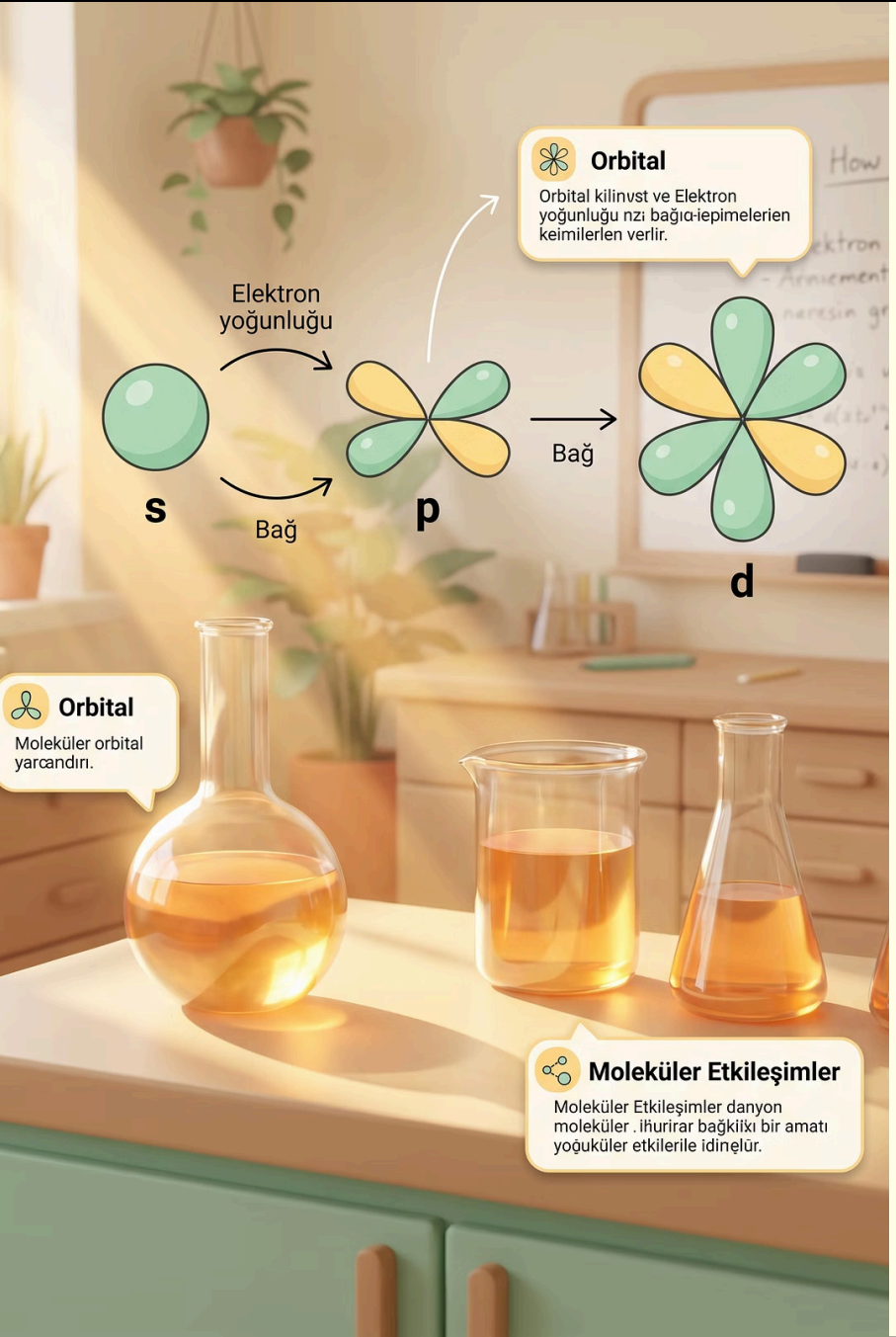
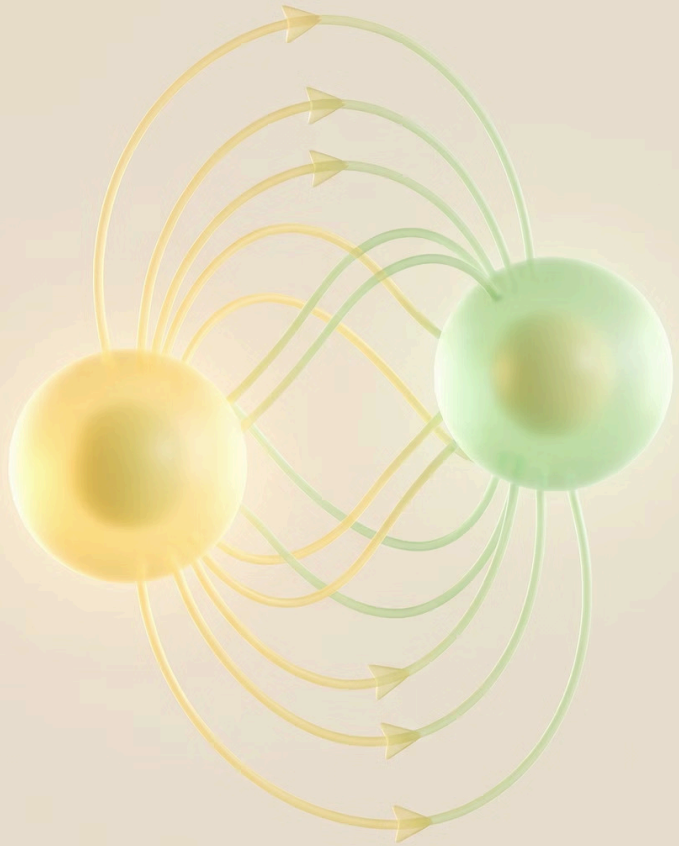



# Alfa-Halojenlenme ve Haloform Tepkimesi

Ders Sunumu

TERADİGMA



# Karbonil Grubu: Tepkimenin Başladığı Yer

Karbonil grubunda (C=O) oksijen, karbona göre elektronu çok daha güçlü çeker — buna **elektronegatiflik** denir.

### → Kısmi Pozitif Yük

Bu çekim, karbonil karbonunu kısmi pozitif yüklü (δ+) hale getirir

### → Alfa Karbonuna Uzanım

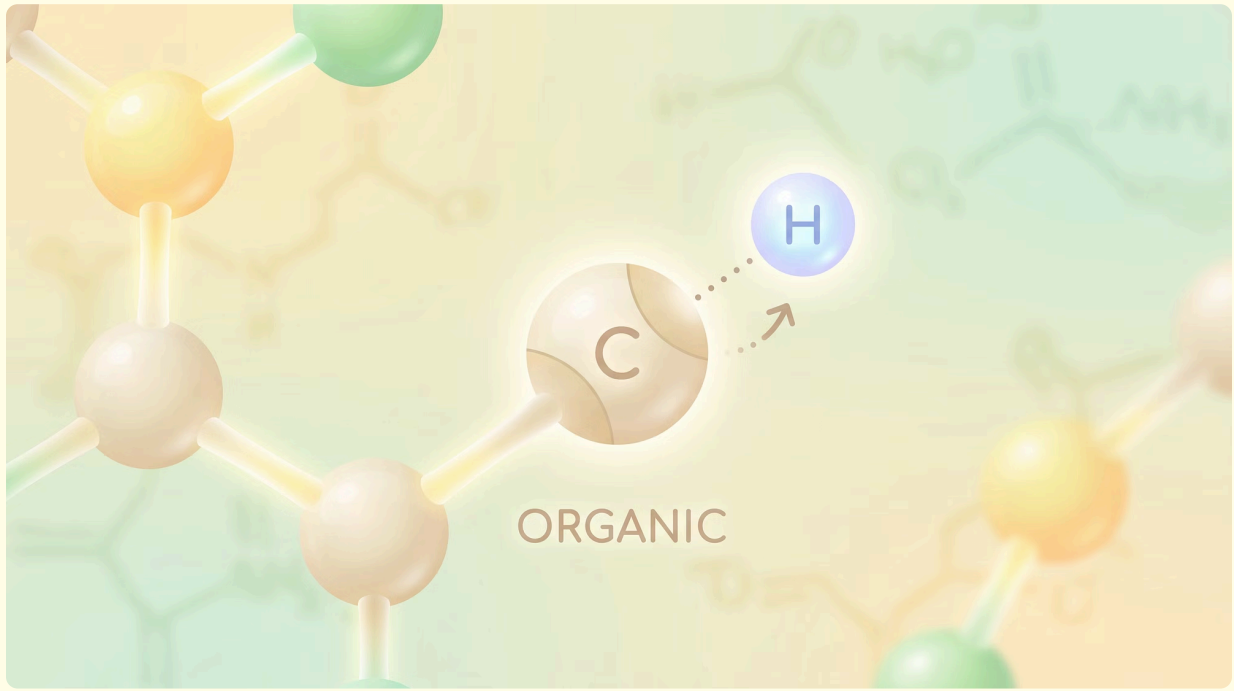
Etki, yalnızca karbonil karbonunda kalmaz; komşu **alfa (α) karbonuna** kadar uzanır

### → İndüktif Etki

Bu mekanizmaya **indüktif etki** adı verilir

> Peki bu "uzaktan etki" nasıl mümkün oluyor? Bir atomdaki yük değişimi, neden yanındaki atomu da etkiliyor?

# Alfa-Hidrojenlerin Sıradışı Asitliği




Alfa karbonuna bağlı hidrojenlere **alfa-hidrojen** denir — ve bunlar sıradan bir hidrojen değildir.

### Normal Alkan C-H Bağı

pKa değeri: **50'nin üzerinde**

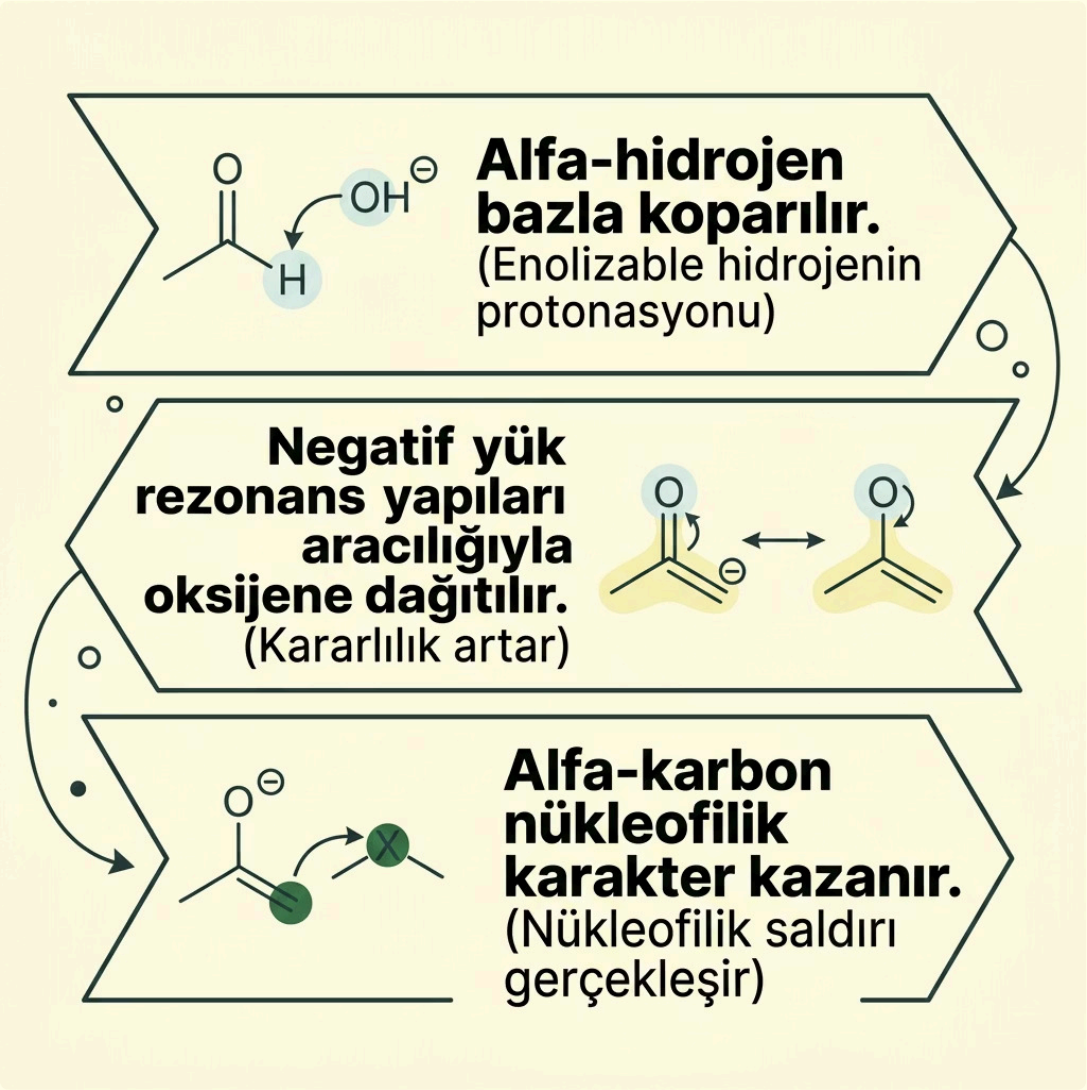
### Keton Alfa-Hidrojeni

pKa değeri: yaklaşık **19–20**

### Farkın Anlamı

Alfa-hidrojen, alkanlara kıyasla **$10^{30}$ kat** daha kolay kopabilir

# Enolat İyonu: Neden Bu Kadar Kararlı?




Alfa-hidrojen bir baz tarafından koparıldığında geride **enolat iyonu** kalır.

- Oluşan negatif yük, rezonans yapıları aracılığıyla elektronegatif oksijene dağıtılır
- Bu yük dağılımı enolatı **kararlı** kılar
- Kararlı enolat, alfa-karbonuna **nükleofilik** (elektron verici) bir karakter kazandırır

Nükleofilik, "elektron seven çekirdeğe ilgi duyan" demektir. Burada alfa-karbonu, elektron bakımından zengin hale getirilmiştir.

# Haloform Tepkimesi Nedir?

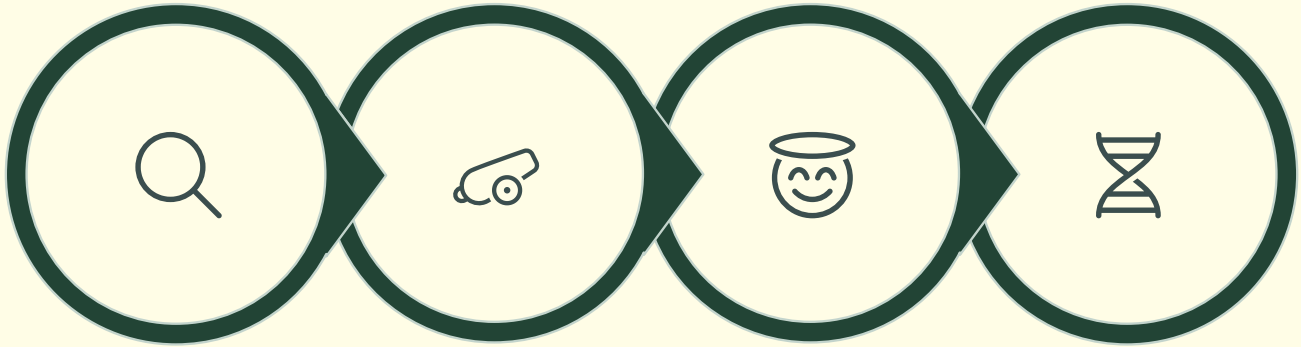
**Metil ketonların**, bazik ortamda (NaOH veya KOH) halojenlerle (Cl, Br, I) tepkimesi sonucu **karboksilik aside ve haloforma (CHX3)** dönüştürülmesidir.

| Genel Koşul | Başlangıç Maddesi |
| --- | --- |
| Bazik ortam + halojen ($X_2$) | Metil keton ($R–CO–CH_3$) |

## Nihai Ürünler

Karboksilat anyonu ($R–COO^-$) + Haloform ($CHX_3$)

# Faz I — Enolizasyon ve İlk Halojenlenme




Reaksiyon, hidroksit iyonunun ($OH^-$) alfa-hidrojenini koparmasıyla başlar.

- Oluşan enolat iyonu, ortamdaki halojen molekülüne ($X_2$) yaklaşır
- Bir halojen atomu alfa-karbonuna bağlanır → **mono-halo keton** oluşur
- Bağlanan halojen, kalan iki hidrojenin asiditesini daha da artırır

> Tıpkı bir domino taşı gibi: ilk halojenlenme, sonrakileri kaçınılmaz kılar.

# Faz I — Neden Tepkime Durmaz?

İlk halojenin bağlanması, ikinci ve üçüncü halojenlenmeyi kendiliğinden kolaylaştırır.

### 1. Halojenlenme

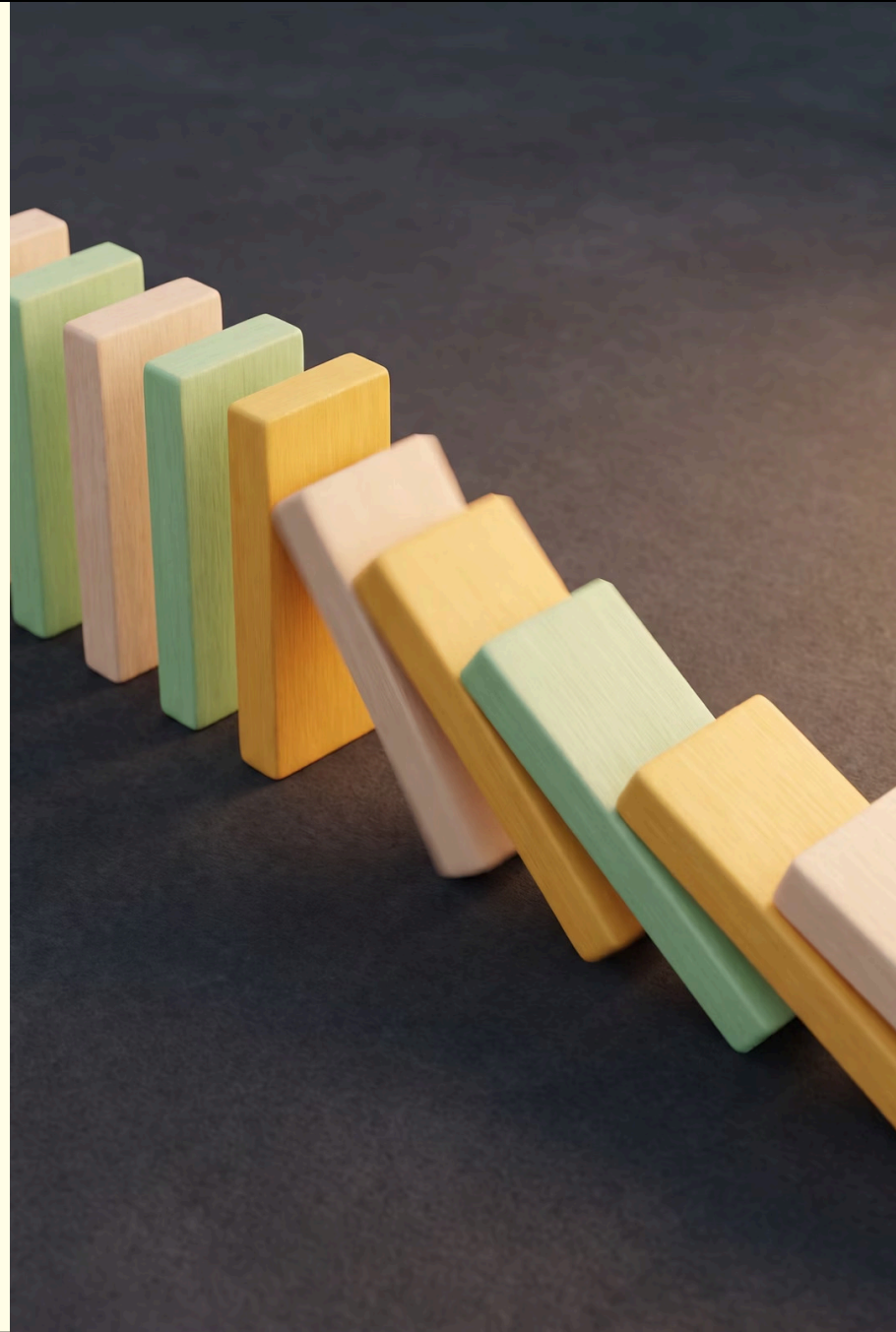
İlk halojen bağlanır; alfa-karbonundaki elektron yoğunluğu azalır

### 2. Halojenlenme

Kalan alfa-hidrojenleri giderek daha asidik hale gelir

### 3. Halojenlenme

Tüm alfa-hidrojenlerin halojenle yer değiştirmesi: **Trihalometil keton** ($R–CO–CX_3$)



# Faz II — Karbon-Karbon Bağının Kırılması

Trihalometil ketondaki $CX_3$ grubu, karbonil karbonunu nükleofilik saldırılara açık hale getirir.

- $OH^-$, karbonil merkezine yaklaşarak **dörtyüzlü ara ürün** (tetrahedral) oluşturur
- Normalde karbanyonlar ($R_3C^-$) çok kararsız olduğundan ayrılmaz
- Ancak üç halogenin güçlü elektron çekici etkisi, $CX_3^-$ anyonunu **kararlı** kılar ve ayrılmasını mümkün hale getirir

# Faz III — Nihai Ürünlerin Oluşumu

Ayrılan trihalometil anyonu ($CX_3^-$), ortamdaki karboksilik asitten proton alır.

### Geri Döndürülemezlik

Bu son basamak termodinamik açıdan **geri döndürülemez**

### Suda Çözünen Ürün

**Karboksilat anyonu** ($R–COO^-$)

### Suda Çözünmeyen Ürün

**Haloform** ($CHX_3$)

Kullanılan halojen iyot ise → sarı renkli, karakteristik kokulu **iyodoform ($CHI_3$)** çökeltisi oluşur.

# Tepkimenin Tarihi: Bir Sarı Tozun Hikâyesi

1822'de Fransız eczacı **Georges-Simon Serullas**, iyot ve etanol çözeltisine potasyum metali eklediğinde beklenmedik bir sarı toz oluştuğunu gözlemledi.

### İlk Gözlem

Serullas bu maddeye "karbon hidroyodürü" adını verdi

### Tesadüfi Keşif

Amacı yeni madde sentezlemek değildi; ancak elindeki şartlar iyodoformu oluşturdu

### Tıbbi Önemi

Bu sarı toz, tıp dünyasında güçlü bir antiseptik olarak kullanılacaktı

# Lieben Haloform Testi

1832–1870 yılları arasında bu tepkime sistematik hale getirildi.

Modern spektroskopik yöntemler (NMR, IR) olmadan önce, tüpte beliren sarı çökelti bir molekülde **metil keton grubunun** varlığını kanıtlayan en güvenilir kimyasal testti.

**1832**

Justus von Liebig, kloroformu elde etti

**1834**

Jean-Baptiste Dumas, yapıyı tam olarak aydınlattı

**1870**

**Adolf Lieben**, reaksiyonu sistematize ederek **Lieben Haloform Testi**'ni geliştirdi

# İyodoformun Tıbbi Yolculuğu

İyodoform ($CHI_3$), 19. ve 20. yüzyıl tıbbında cerrahi enfeksiyonlara karşı kullanıldı.

## Görünüm ve Koku

Sarı renkli, parlak kristaller; son derece keskin ve kalıcı kokusu nedeniyle "hastane kokusu" olarak tanımlandı

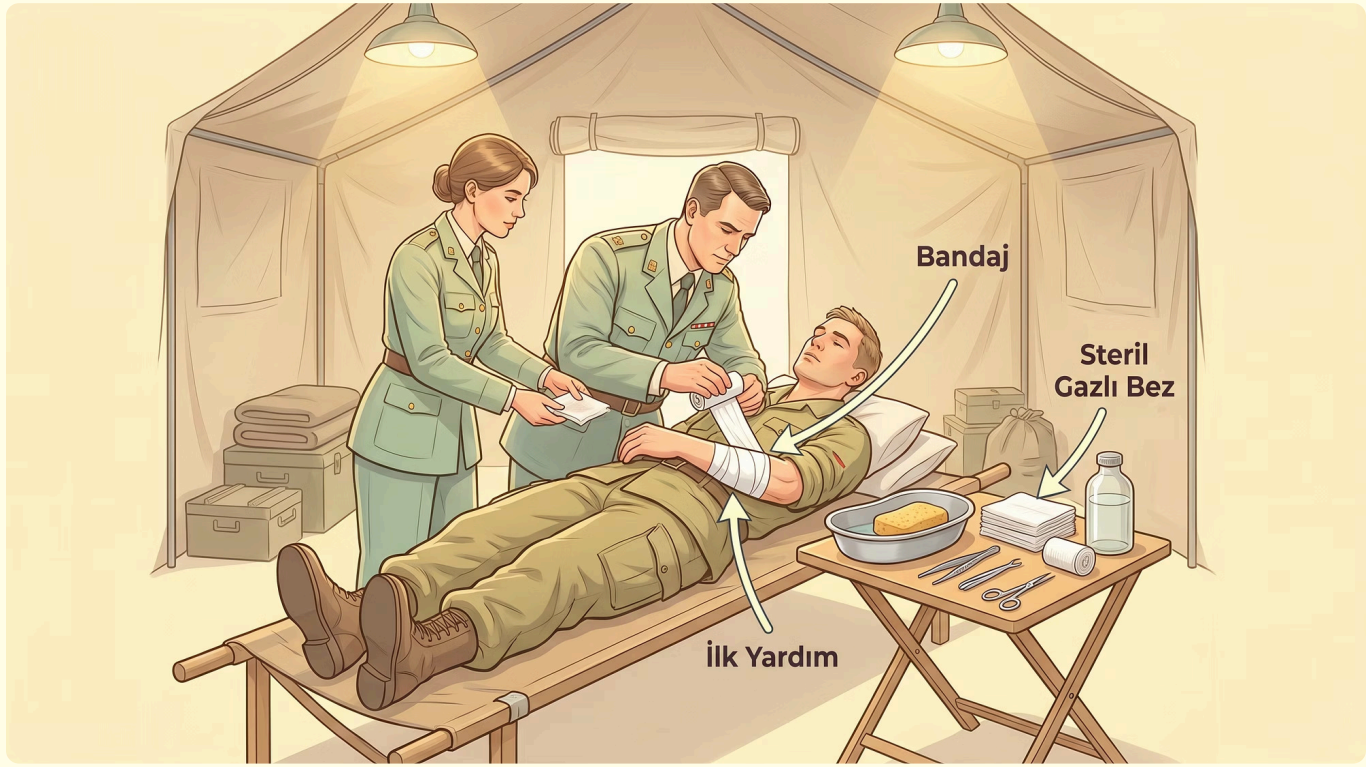
## Antibiyotik Öncesi Dönem

Antibiyotiklerin henüz keşfedilmediği dönemde yaraları enfeksiyondan korudu

## Etki Mekanizması

Temas ettiği ortama yavaş yavaş iyot salarak bakterilerin üremesini engelledi

# Savaş Alanlarından Diş Hekimliğine




Birinci Dünya Savaşı'nda cerrah Rutherford Morison, **BIPP** adlı macunu geliştirdi.

- Bizmut subnitrat + iyodoform + parafin karışımından oluşan macun, büyük yaralara dolduruldu
- Sürekli ve kontrollü iyot salımı sayesinde binlerce asker amputasyondan kurtarıldı
- Günümüzde çocuk diş hekimliğinde (süt dişi pulpektomisi) hâlâ kullanılmakta; **radyopak** özelliği tedaviyi röntgenle takip etmeyi mümkün kılmaktadır

# Su Arıtımında İstenmeyen Yan Ürünler

Şehir içme suyu klorlama yöntemiyle dezenfekte edilir — ancak bu süreçte istenmeyen bir tepkime de gerçekleşir.

- Su kaynaklarındaki hümik asit ve fülvik asit gibi doğal organik maddeler, keton ve fenol grupları barındırır
- Suya eklenen klor yalnızca bakterileri etkisiz hale getirmez; bu organik maddelerle de **Haloform tepkimesine** girer
- Sonuçta **Trihalometan (THM)** grubu bileşikler oluşur; en bilineni **kloroform ($CHCl_3$)**'dur

# Trihalometan Riski ve Yönetimi

İnsanlık bu noktada somut bir ikilemle karşı karşıyadır:

### Klorlamadan Vazgeçilirse

Kolera, tifo gibi akut salgın hastalık riski

### Klorlamaya Devam Edilirse

Uzun vadede düşük düzeyde THM maruziyeti

## 80 ppb

**ABD Standardı**

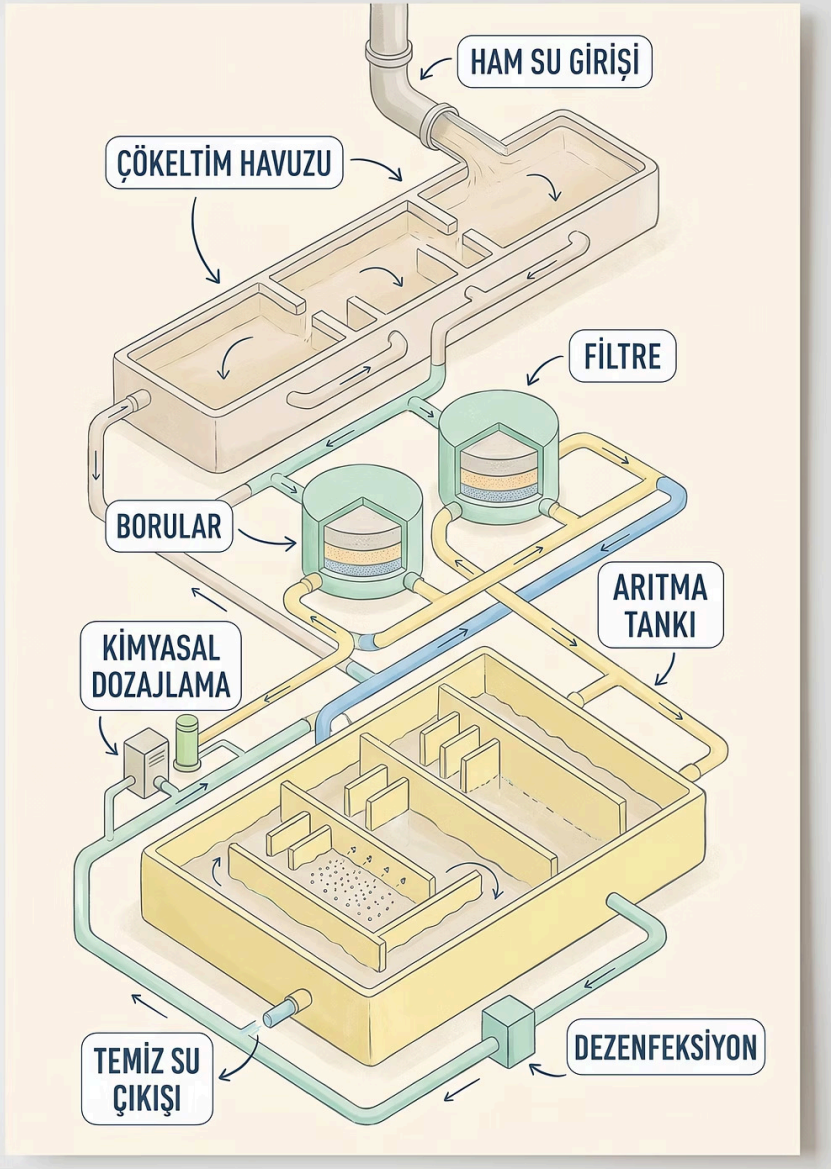
Milyarda birim THM sınır değeri

## 100 ppb

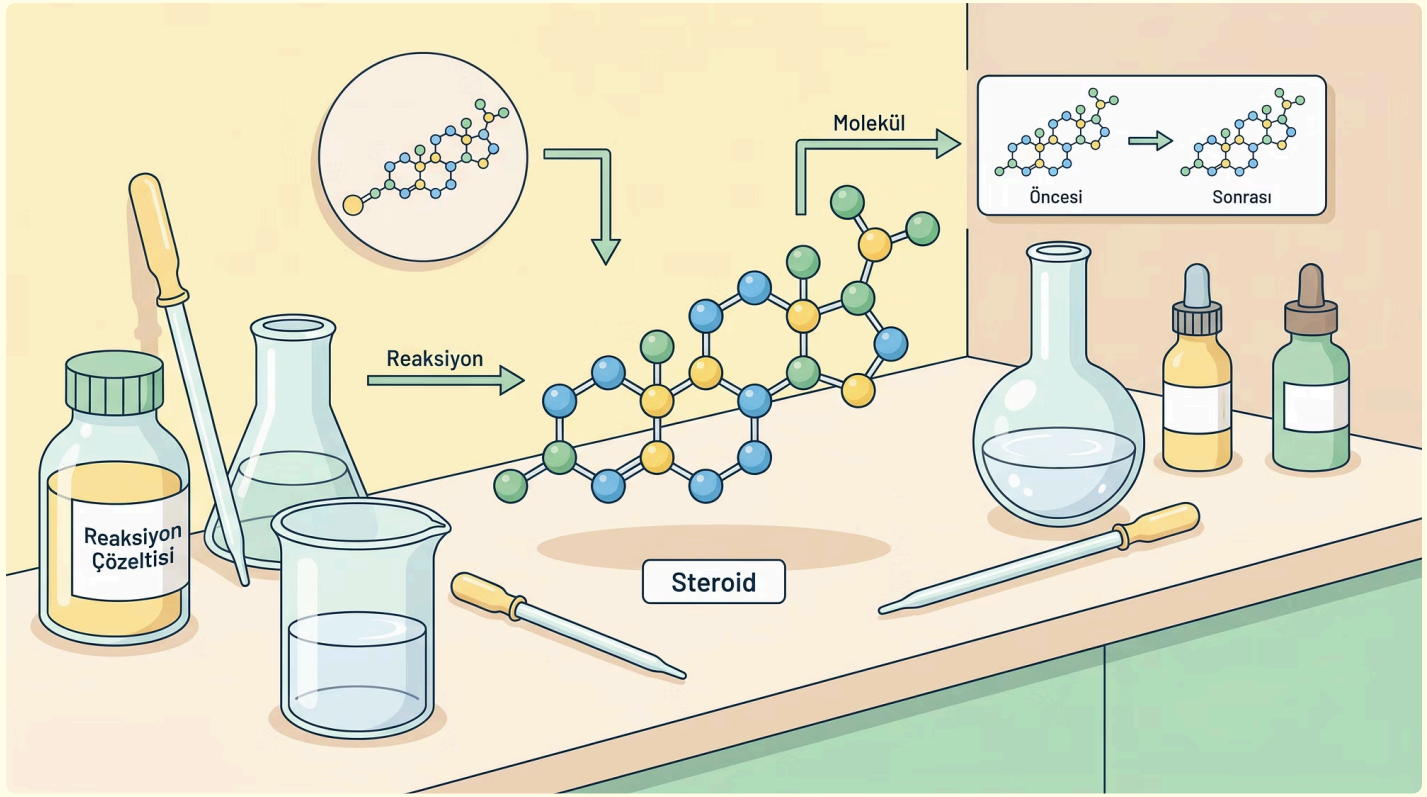
**AB Standardı**

Milyarda birim THM sınır değeri

Alternatif dezenfektanlar (ozon, kloramin) ve gelişmiş filtrasyon sistemleri araştırılmaktadır.



# İlaç Sentezinde Stratejik Kullanım




2024 yılında *Chemistry – A European Journal*'da yayımlanan inceleme, Haloform tepkimesinin farmasötik sentezdeki kritik rolünü ortaya koymuştur.

### Geçiş Kapısı

Metil ketonların karboksilik asitlere dönüştürülmesi, ilaç aktif maddelerinin (API) sentezinde güvenilir bir "geçiş kapısı" olarak işlev görür

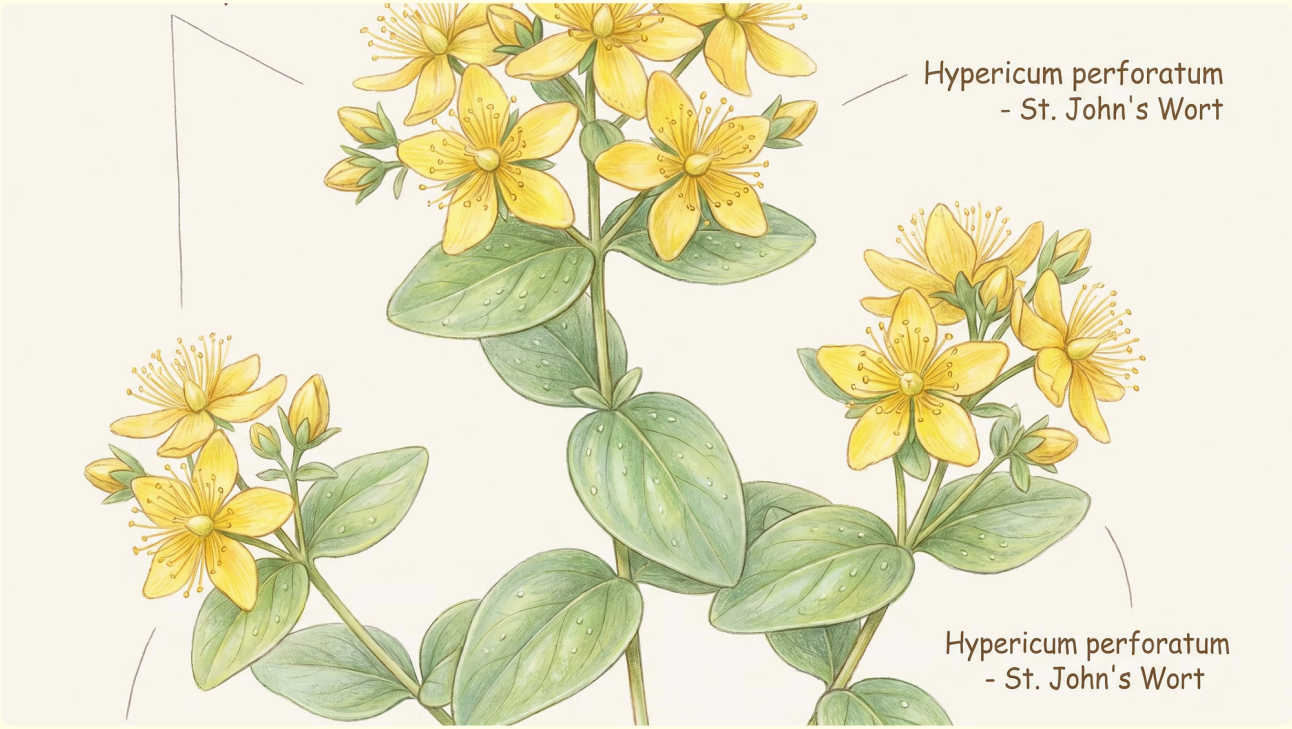
### Steroidal Yapılar

Steroidal yapıların modifikasyonunda ve pregnenolon türevlerinin sentezinde yan zincirlerin kısaltılması bu tepkimeyle sağlanmıştır

### Yeni Yöntem (2024)

*Angewandte Chemie*'de yayımlanan çalışmada, "stokiyometrik haloform eşleşmesi" yöntemiyle metil ketonlardan doğrudan ester yapılarına ulaşılmıştır

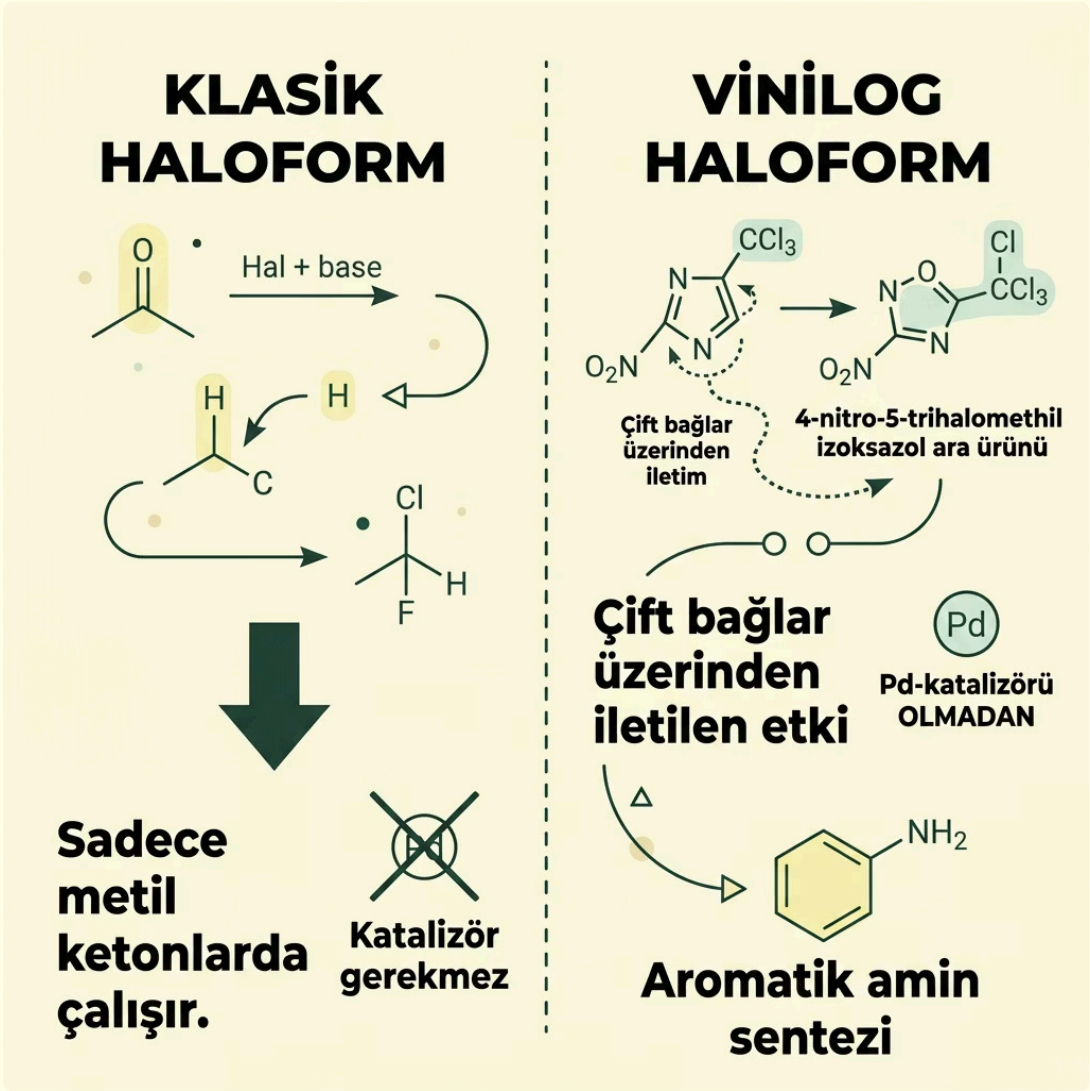
# Doğal Ürün Sentezindeki Rolü




2024 yılında *PMC*'de yayımlanan çalışmada, *Elodeoidins A* ve *B* moleküllerinin total sentezi raporlanmıştır.

- Bu moleküller *Hypericum elodeoides* bitkisinden elde edilmekte; karmaşık halkalı yapıları ve biyolojik aktiviteleriyle öne çıkmaktadır
- Araştırmacılar, doğadaki sentez yollarını taklit eden **biyomimetik** strateji kullandı
- Haloform benzeri oksidatif basamaklar, bu karmaşık mimarinin laboratuvarda yeniden inşasını mümkün kıldı

# Vinilog Nitro-Haloform Tepkimesi




2022'de *Organic Letters*'ta yayımlanan çalışmayla klasik Haloform kavramı genişletildi.

- Monasterolo ve ekibi, 4-nitro-5-trihalometil izoksazol türevlerini ara ürün olarak kullanan yeni bir yöntem geliştirdi
- **Vinilog sistem**: çift bağlar üzerinden iletilen etki, reaksiyonu klasik Haloform mekanizmasına benzer biçimde yürütür
- Sonuç: metal katalizörü (paladyum vb.) kullanmadan aromatik aminlerin sentezi — daha çevre dostu ve ekonomik bir yol

# Elektrokimyasal Yöntemler ve Yeşil Kimya

Geleneksel yöntemin büyük ölçekte oluşturduğu atık yükü, alternatif arayışlarını hızlandırdı.

## Elektrokimyasal Hücre

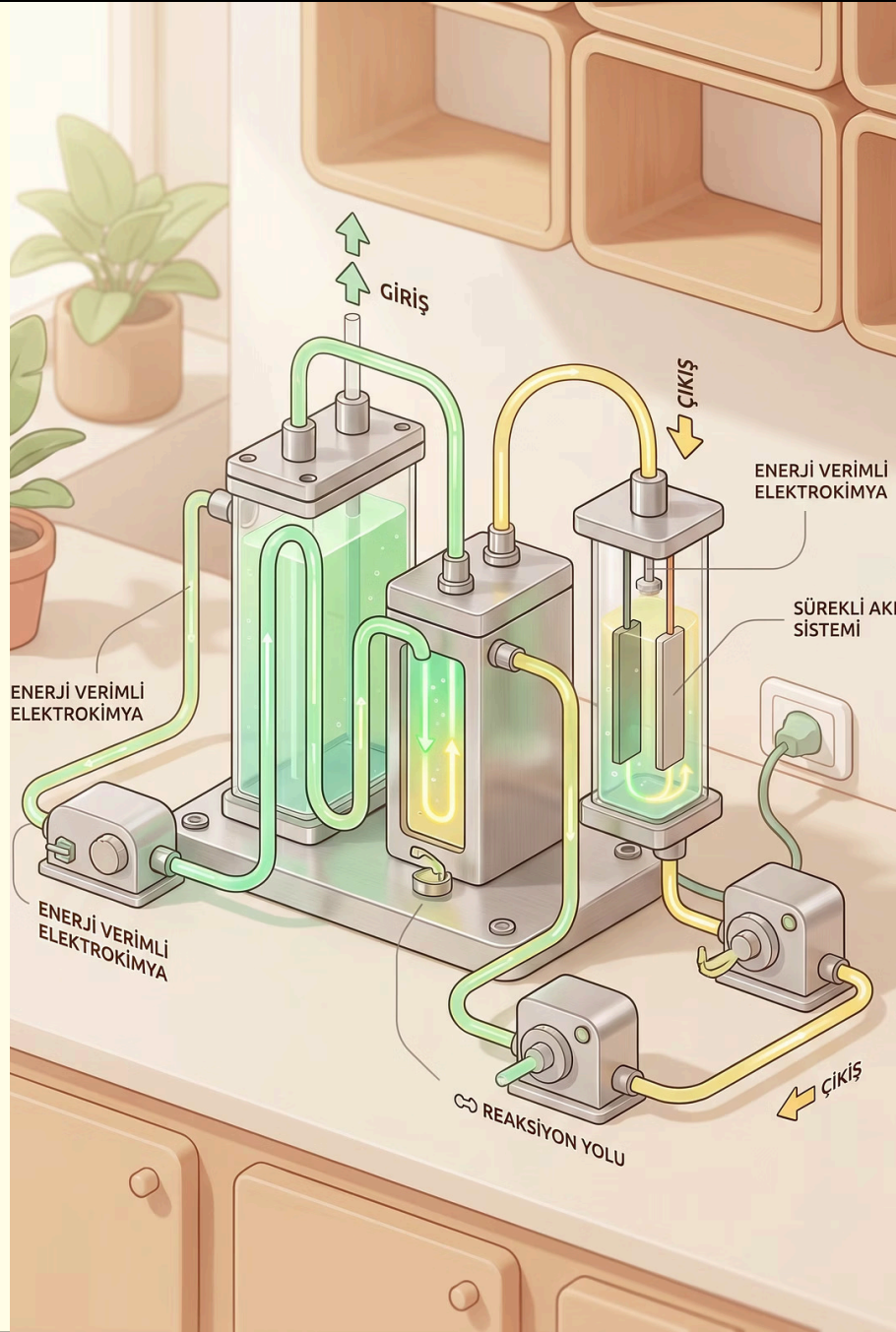
Halojenür tuzları (NaBr, NaCl) yerinde (in situ) yükseltgenerek halojen üretilir

## Temiz Reaktif

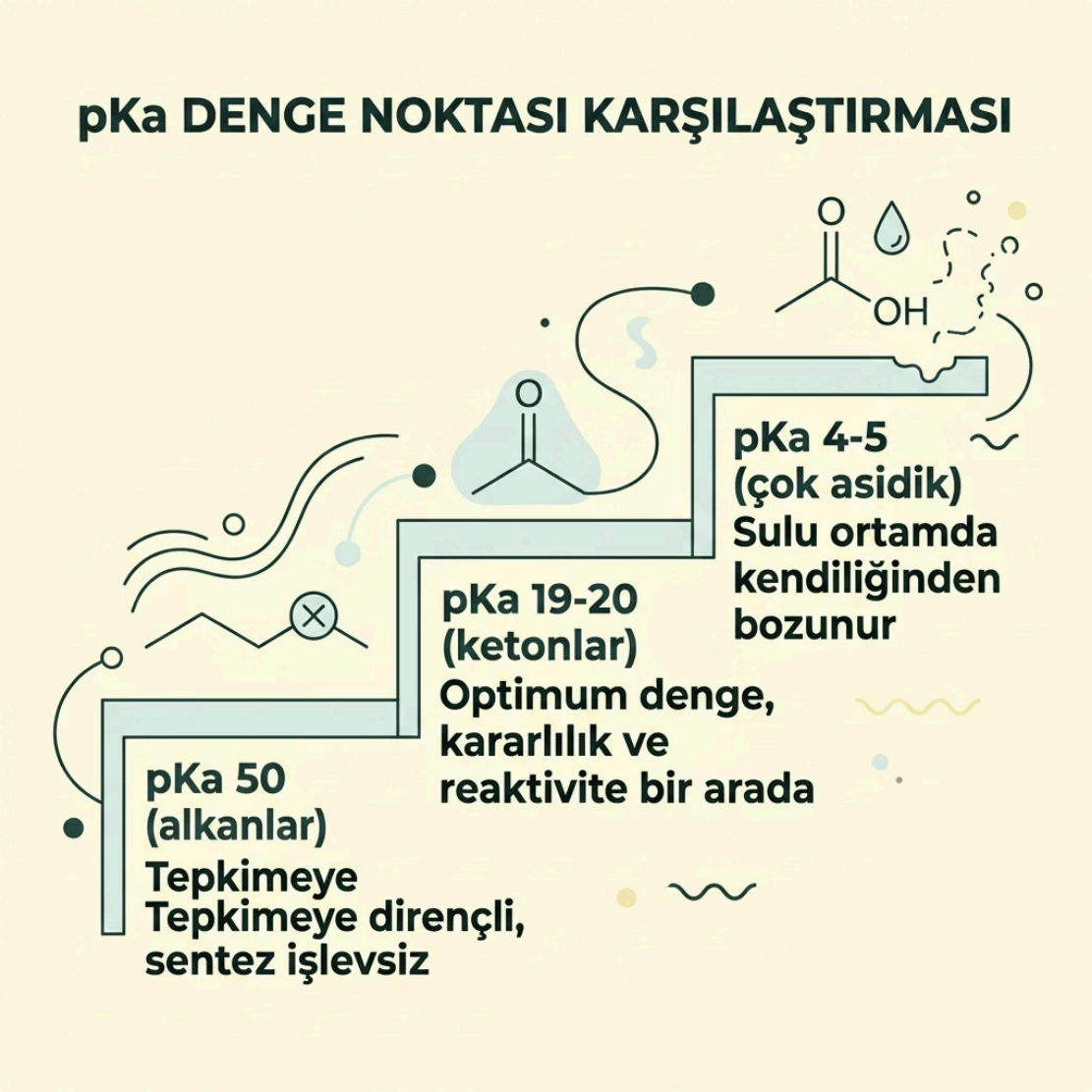
Elektron, "en temiz reaktif" olarak dışarıdan eklenen tehlikeli oksidantların yerini alır

## Akış Kimyası Entegrasyonu

Bisiklo[1.1.1]pentan (BCP) gibi değerli yapı taşlarının kilogram ölçeğinde güvenli üretimine olanak sağlamıştır



# pKa Değerindeki İnce Ayar




Ketonların alfa-hidrojenlerinin pKa değeri yaklaşık 19–20 olarak belirlenmiştir — bu değer ne rastlantısal ne de anlamsızdır.

### pKa 50 Olsaydı

Karbonil bileşikleri tepkimeye karşı dirençli kalır, organik sentez ve biyolojik metabolizma büyük ölçüde işlevsiz hale gelirdi

### pKa 4–5 Olsaydı

Ketonlar ve aldehitler sulu ortamda kararlı kalamaz, kendiliğinden bozunurdu

### 19–20 Aralığı

Bu moleküllerin hem kararlılığını koruduğu hem de belirli şartlar altında tepkimeye girdiği **optimum denge noktasıdır**

# Faili Doğru Konumlandırmak

Bilimsel literatürde sıkça karşılaşılan "nükleofil saldırır", "ayrılan grup gitmek ister", "molekül kararlı olmaya çalışır" gibi ifadeler, şuursuz atomlara irade ve amaç atfeder.

## Elektrostatik Kanunlar

Hidroksit iyonunun karbonil karbonuna yaklaşması, bir "strateji" değil; zıt yüklerin birbirini çekmesiyle işleyen **elektrostatik kanunların** zorunlu sonucudur

## Termodinamik Yasalar

Trihalometil grubunun ayrılması, bir "tercih" değil; **termodinamik yasaların** gereğidir

## Doğru İfade

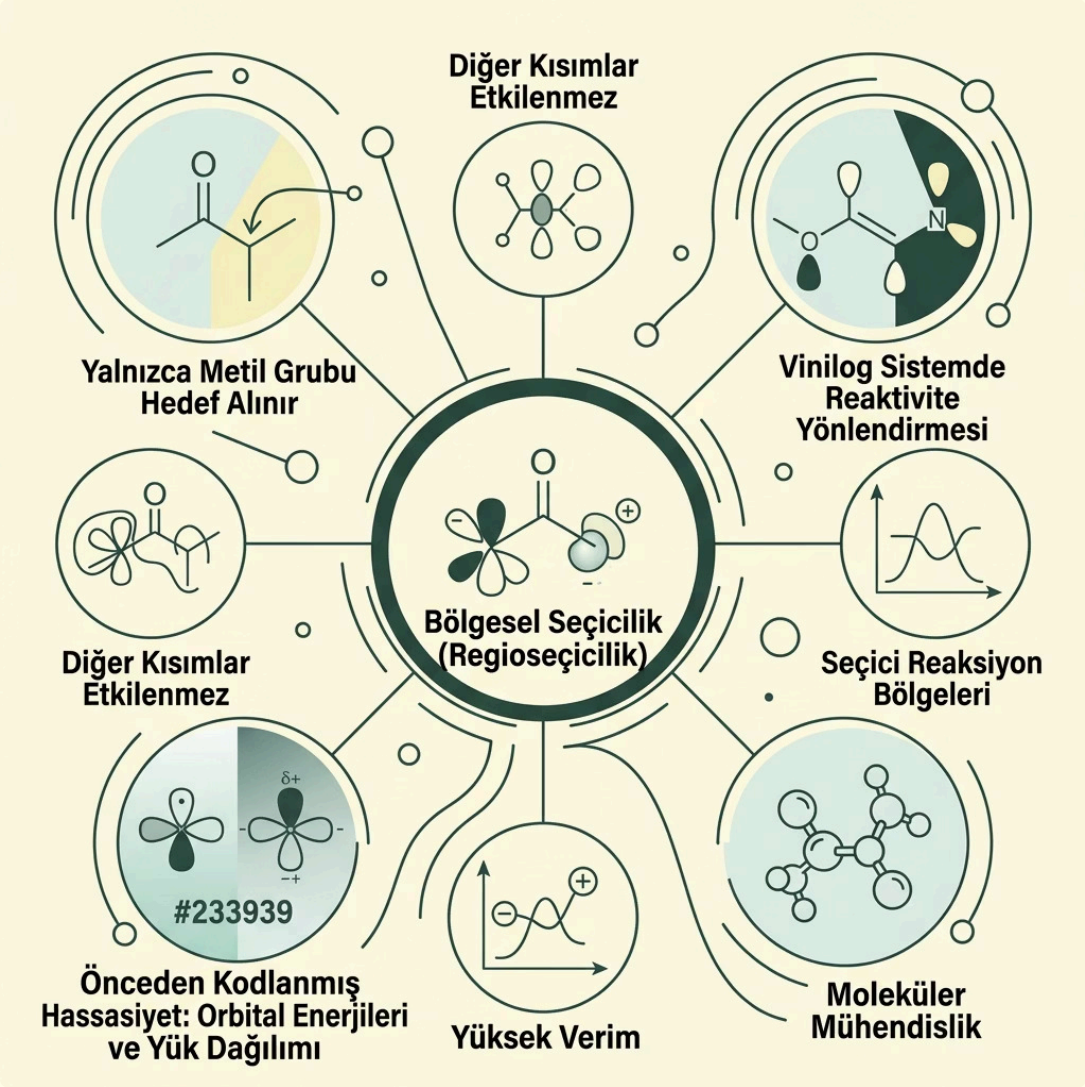
"Atomlar oktetlerini tamamlamaya çalışır" yerine: "Atomlar, oktetlerini tamamlayacak şekilde bir kararlılık prensibine tabidir" — bu ifade bilimsel gerçeği değiştirmeden faili doğru konumuna yerleştirir

# Hammadde ile Sanat Arasındaki Fark

Tepkimenin hammaddeleri tek başlarına zararlı olabilir: klor gazı zehirli, NaOH yakıcı, aseton yanıcıdır.

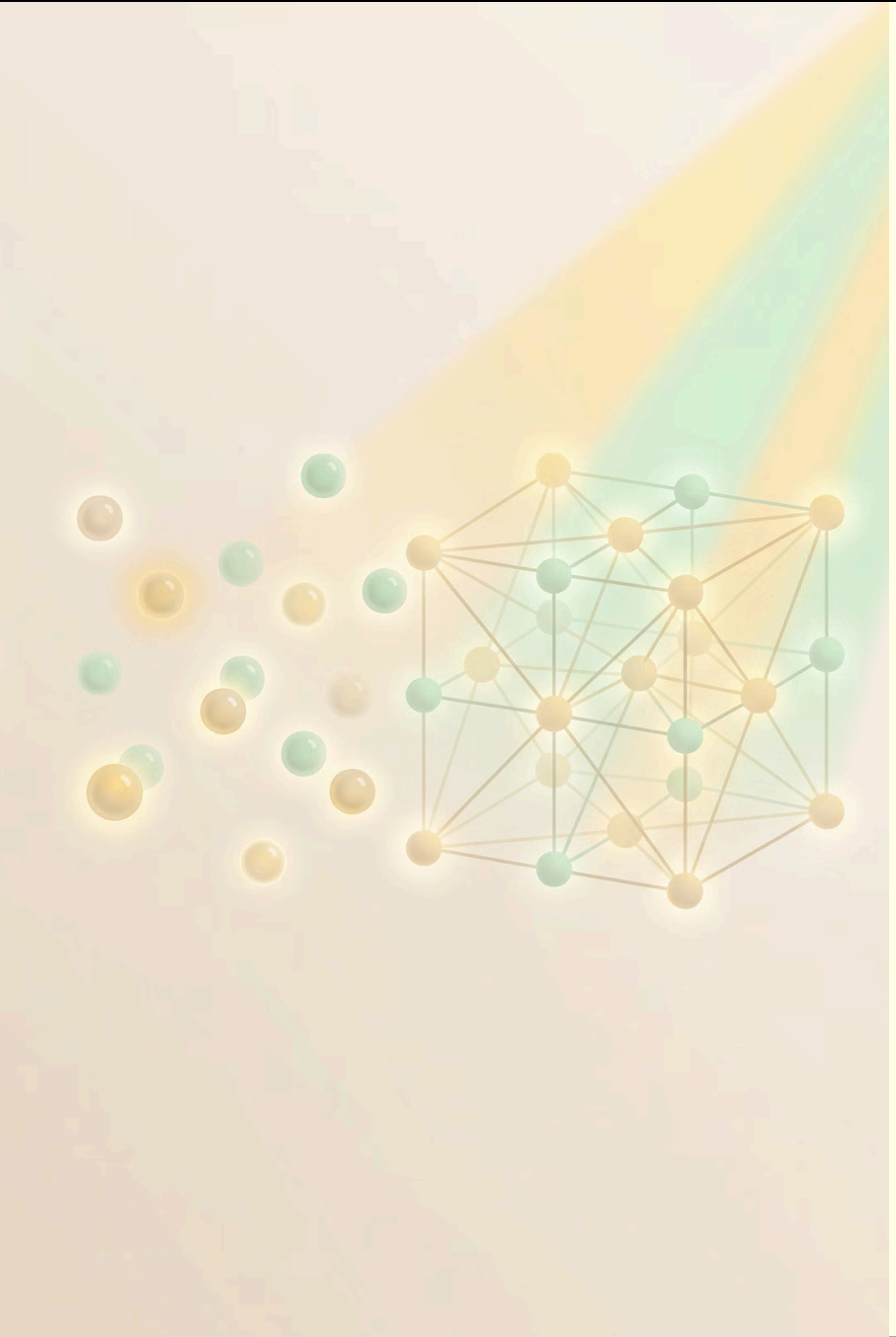
- Aynı hammaddeler, belirli ısı, pH ve stokiyometri koşulları altında yürütülen bir **tertip sürecine** tabi tutulduğunda iyodoform gibi antiseptikler veya ilaç sentezinde kullanılan ara ürünler oluşur
- İyodoformun antiseptik özelliği, karbon ya da iyot atomlarının "tekil" özelliğinde değil; atomların **belirli bir geometri ve düzen içinde inşa edilmesiyle** ortaya çıkan bir özelliktir
- Su arıtımında kontrolsüz oluşan toksik kloroform ile laboratuvarda kontrollü sentezlenen şifa vesilesi molekül arasındaki fark: atomların değil, **düzenin** farkıdır

# Seçicilik: Kodlanmış Bir Hassasiyet




Haloform tepkimesi, molekülün diğer kısımlarına dokunmadan yalnızca metil grubunu hedef alır.

- Bir molekül "neyi seçeceğine karar veremez"; ancak reaksiyon, sanki böyle bir karar verilmişçesine **hassas bir bölgesel seçicilikle (regioselectivity)** ilerler
- Bu seçicilik, atomların orbitallerindeki enerjilerde, uzaydaki yönelimlerinde ve yük dağılımlarında **önceden kodlanmıştır**
- Vinilog sistemlerde görüldüğü üzere, bir uçtaki değişiklik molekülün diğer ucundaki reaktiviteyi yönlendirebilmektedir



# Ders Özeti: Atomlardan Anlama

Haloform tepkimesi, alfa-hidrojenlerin olağandışı asiditesinden trihalometil grubunun ayrılmasına uzanan, çok basamaklı ve hassas biçimde işleyen bir mekanizmadır.

### 🔬 Bilimsel Boyut

pKa değerleri, enolat kararlılığı, kinetik halojenlenme ve termodinamik ürün dağılımı — her basamak öncekini kaçınılmaz kılar

### 📜 Tarihsel Boyut

1822'deki sarı tozdan, günümüzün yeşil kimya uygulamalarına ve vinilog sistemlere uzanan iki asırlık bir birikim

### 💡 Felsefi Boyut

Hammaddeden sanata geçişi sağlayan şey atomların özellikleri değil, düzendir; ve bu düzen, kör tesadüflerin değil, ilim ve hikmetle örülmüş bir sürecin işaretidir